

ACADÉMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

N°

150

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FABIENNE THERAIN

Née le 4 Octobre 1947 à (75) - PARIS - XIV°

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ÉTUDE DES EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS
DE L'HYPOPHYSECTOMIE TRANS-SPHENOIDALE CHEZ 25 ACROMÉGALES.

ÉTABLISSEMENT DE CRITÈRES OBJECTIFS DE L'EFFICACITÉ
DU TRAITEMENT.

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur.

ACADÉMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FABIENCE THERAIN

Née le 4 Octobre 1947 à (75) - PARIS - XIV°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

**ÉTUDE DES EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS
DE L'HYPOPHYSECTOMIE TRANS-SPHENOIDALE CHEZ 25 ACROMÉGALES.**

**ÉTABLISSEMENT DE CRITÈRES OBJECTIFS DE L'EFFICACITÉ
DU TRAITEMENT.**

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur.

ACADÉMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1901

THÈSE

Par

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme de)

par

FABIANE THERIAULT

Paris, le 10 Mars 1901

PRÉSENTÉE ET SOUSCRITE PAR L'AUTRICE



ÉTUDE DES EFFETS MÉTABOLIQUES ET ENDOCRINIENS
DE L'HYPERTROPHIE TRANS-SPHÉNOÏDALE CHEZ LES ACROMÉGALIAES.
ÉTABLISSEMENT DE CRITÈRES PRÉCEPTIFS DE L'EFFICACITÉ
DU TRAITEMENT.

Président: Monsieur H. BRICHAUX, Professeur.

A MES PARENTS

A MARIE - FRANCE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BRICAIRE

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

En hommages respectueux

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. STRAUCH

Qui nous a apporté une aide
si précieuse à la réalisation
de cette étude

En témoignage reconnaissant et amical

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. HERREMAN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. P. LUTON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. R. RAPPAPORT

En remerciement de l'enseignement
qu'ils nous ont généreusement donné

A NOS MAITRES D' EXTERNAT DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

- MONSIEUR LE PROFESSEUR H. REDON

- MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAMOTTE

- MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNET

- MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROYER

- MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BRICAIRE

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. P. GODEAU

En témoignage de notre gratitude

I - INTRODUCTION

Exposé des buts de l'étude

II - E T U D E D E S O B S E R V A T I O N S

1°- Population étudiée

2°- Méthodologie

- protocole d'exploration
- techniques utilisées

III — RESULTS :

1°- Effets de l'hypophysectomie

- sur l'hypersécrétion somatotrope
 - (- hormone de croissance
 - (- paramètres métaboliques
- retentissement sur les fonctions endocrines

2°- Effets des thérapeutiques complémentaires

IV - DISCUSSION DES RESULTATS

V - C O N C L U S I O N

I - INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie dysmorphique due à l'hypersécrétion permanente et non suppressible d'hormone de croissance (STH) (1). Celle-ci relève d'une prolifération sélective des cellules somatotropes de l'anté-hypophyse.

L'acromégalie pose, sur le plan thérapeutique, un double problème : tumoral et hormonal.

- 1) le problème tumoral est dû à l'éventualité d'une compression des organes de voisinage, et en premier lieu des voies optiques (essentiellement du chiasma). Les signes visuels qui en résultent sont longtemps muets cliniquement. Aussi faut-il faire une étude campimétrique systématique pouvant déceler des altérations allant de minimes encoches sur un isoptère jusqu'à une hémianopsie bitemporale.

Les autres signes oculaires tels que diminution de l'acuité visuelle, modifications papillaires par atrophie optique ne surviennent que tardivement.

L'existence d'une atteinte visuelle est une indication opératoire urgente du fait du risque d'irréversibilité.

Il faut cependant souligner l'inconstance du problème tumoral singularisant l'acromégalie des autres proliférations hypophysaires.

- 2) le problème hormonal dû à l'hypersécrétion de STH tient compte de deux particularités :

- d'abord la rareté du déficit anté-hypophysaire, d'où l'attitude thérapeutique traditionnellement la plus conservatrice possible du tissu hypophysaire sain,
- et ensuite la difficulté d'apprécier le tarissement de l'hypersécrétion hormonale sur des critères cliniques plus ou moins réversibles.

La mise au point du dosage radioimmunologique de la STH plasmatique a permis de contrôler directement l'efficacité du traitement (2).

Les dosages ont jusqu'à présent, mis en évidence fréquemment la persistance de taux élevés, non freinables de STH chez des Acromégales traités (par chirurgie, radiothérapie externe ou association des deux méthodes) témoignant de la survivance ou la reviviscence d'ilots cellulaires sécrétant, donc d'une thérapeutique encore insuffisante (3).

I - Il était nécessaire d'améliorer le traitement, du fait de la gravité de la maladie. Celle-ci, en dehors des risques tumoraux est due à :

- des lésions ostéoarticulaires essentiellement au niveau du rachis (spondylose d'Erdheim) à l'origine de déformations (cyphose) et aussi, lésions dégénératives des grosses articulations entraînant douleurs et gêne mécanique.

- des manifestations cardiovasculaires :

- * hypertension artérielle surtout
- * et insuffisance cardiaque

- un diabète franc, classiquement résistant à l'insuline

- divers troubles pouvant entraver la vie quotidienne tels que :

- * paresthésies, douleurs (notamment des mains) céphalées
- * dysmorphie
- * asthénie physique psychique ou sexuelle
- * syndrome dépressif

Nous devons enfin tenir compte de la senescence précoce de ces malades ainsi que leur longévité raccourcie (80% des sujets non traités meurent avant 60 ans, en général de complications cardio-vasculaires (4).

II - Que doit-on attendre du traitement ?

1) Dans l'idéal le traitement doit être curatif.

Cependant du fait de la longue évolution habituelle de la maladie avant son diagnostic, certains troubles seront réversibles, d'autres non.

Ainsi pourront disparaître :

- * signes visuels
- * infiltration des parties molles
- * paresthésies, douleurs
- * asthénie
- * diabète, parfois

Tandis que, pourront, au moins être stabilisés :

- * dysmorphie
- * lésions ostéoarticulaires
- * diabète
- * manifestations cardiovasculaires

Le traitement sera d'autant plus curatif qu'il sera précoce.

- 2) le traitement doit également être préventif, compte tenu de la gravité potentielle à long terme de la maladie.
- 3) A priori, comme pour toute hypersécrétion hormonale, c'est la normalisation du taux de STH que le traitement doit viser.

III - Quelle méthode thérapeutique choisir ?

Le traitement sera établi en fonction de :

- son efficacité, appréciée selon des critères précis
- sa rapidité d'action
- ses dangers propres
- et enfin du retentissement sur les fonctions endocrines

Les tentatives de traitement médical par oestrogènes ou progestatifs (5) sont palliatives ou inefficaces.

Parmi les autres méthodes, présentées dans le tableau I ci-joint, cryohypophysectomie (6) et radiothérapie par particules lourdes (7) ne sont pas actuellement disponibles en France.

Trois méthodes nous sont offertes :

- La radiothérapie interstitielle (8) d'une efficacité discutée, nécessite un acte chirurgical et présente un délai d'action assez long.
- La radiothérapie externe, n'entraînerait que peu de déficits endocriniens, mais présente un long délai d'action, et les doses de rayonnement sont limitées en raison du risque de nécrose secondaire du tissu nerveux avoisinant.
- Nous avons choisi l'hypophysectomie transphénoïdale (9), pour sa rapidité, permettant d'enrayer aussitôt la maladie, et dans le but d'établir à court terme des critères objectifs d'efficacité, généralement applicables. Nous l'avons choisie aussi pour sa bonne tolérance, et sa perfectibilité, la technique ayant été essentiellement à visée conservatrice.

IV - Comment définir les critères d'efficacité du traitement, du fait de la régression aléatoire des symptômes cliniques ?

Ces critères biologiques sont de deux types :

- hormonal : STH plasmatique avant et après glucose
- paramètres métaboliques d'hypersécrétion somatotrope. Ceux-ci doivent répondre, a priori à 3 conditions :
 - spécificité (déterminée expérimentalement par injection de STH)
 - fréquence élevée dans l'affection non traitée
 - réversibilité (ne pas survivre au tarissement de l'hypersécrétion de STH)

TABLEAU I

METHODES DE TRAITEMENT DE L'ACROMEGALIE

	DELAI D'ACTION	RISQUE THERAPEUTIQUE	DEFICIT ENDOCRINIEN DEFINITIF
<u>RADIOTHERAPIE EXTERNE</u> - Conventionnelle - Particules lourdes	Années	Faible ou nul	Nul ? 30%
<u>ABORD TRANSPHENOIDAL HYPOPHYSE</u> - Chirurgie seule - Cryohypophysectomie - Implants radioactifs	Jours	Faible ou nul	Imprévisible
	Jours	Faible ou nul ?	Imprévisible
	Mois	Faible actuellement	Imprévisible
	Jours	Elevé ?	Imprévisible
<u>ABORD FRONTAL HYPOPHYSE</u>			

Trois types paraissent répondre à ces conditions :

- hypercalciurie (10)
- inflation des volumes sanguins et extra-cellulaire (11)
- troubles de la glycorégulation et de l'insulinosécrétion (12)

Ainsi que nous l'avons exposé, nous avons donc réalisé cette étude, dans le but :

- d'améliorer les modalités thérapeutiques de l'acromégalie
- et d'établir des critères objectifs précis d'efficacité du traitement.

II - E T U D E D E S O B S E R V A T I O N S

1°- POPULATION ETUDIEE -

25 Acromégales ont été suivis depuis 1968.

16 hommes et 9 femmes âgés de 17 à 56 ans
(âge moyen de la population : 44 ans)

plusieurs contrôles ont été pratiqués, avant, et de 1 à 36 mois après hypophysectomie.

3°- METHODOLOGIE -

- Protocole d'exploration - la séquence des contrôles a été dictée :

- 1) par le risque éventuel de survenue d'une insuffisance anté-hypophysaire (cf tableau II)
- 2) par la nécessité d'apprécier en temps opportun l'effet sur la STH
- 3) par l'existence ou non d'un traitement complémentaire.

Les patients ont donc été explorés de la manière suivante :

A - Avant traitement : bilan complet comportant, en dehors de l'appréciation de la tolérance clinique, des signes tumoraux (examen ophtalmologique, clichés radiologiques) un examen des paramètres :

- métaboliques :

- 1°- phosphocalciques
- 2°- volumiques (sanguin et extracellulaire)
- 3°- de la glycorégulation

- endocriniens :

- 1°- hormone de croissance
- 2°- fonction thyroïdienne
- 3°- " surrénale
- 4°- " gonadique
- 5°- post-hypophyse

TABLEAU II

DATE DE SURVENUE DES SYMPTOMES ENDOCRINIENS DEFICITAIRES

APRES HYPOPHYSECTOMIE TOTALE

INSUFFISANCE A C T H	Jours (5 à 15)
----------------------	----------------

INSUFFISANCE T S H	Semaines (4 à 12)
--------------------	-------------------

INSUFFISANCE F S H + L H	Immédiate ?
--------------------------	-------------

INSUFFISANCE S T H	Immédiate ?
--------------------	-------------

INSUFFISANCE A D H	Immédiate (transitoire)
--------------------	----------------------------

B - Après traitement :

* Un contrôle précoce dans le mois suivant l'intervention :

- métabolique :

- 1°- phosphocalcique
- 2°- ionique et glycémique

- endocrinien :

- 1°- hormone de croissance
- 2°- fonction surrénale
- 3°- post-hypophyse

* Un contrôle de 3 à 6 mois après intervention avec :

- un bilan métabolique complet :

- 1°- phosphocalcique
- 2°- volumique
- 3°- de la glycorégulation

- un bilan endocrinien :

- 1°- hormone de croissance
- 2°- fonction thyroïdienne
- 3°- " gonadique

Des résultats dépendra la décision thérapeutique secondaire.

* Contrôles tardifs, au 12ème mois, et au moins annuel (jusqu'à 36 mois)
comportant un bilan complet identique au précédent.

- Techniques utilisées -

A - Paramètres métaboliques

1°- calciurie : dosée en régime normo-calcique
(taux normal de 150 à 200 mg par 24 h)

2°- volumes sanguins et espace extra-cellulaire ont été mesurés
par dilution isotopique utilisant respectivement :

* des hématies marquées au ^{51}Cr (30 μCi de chromate de sodium)
pour le volume globulaire.

* de la sérumalbumine marquée à ^{125}I (5 μCi)
pour le volume plasmatique

* du bromure de sodium ^{82}Br (10 à 20 μCi)
pour l'eau extra-cellulaire

Le volume sanguin total est déduit (par addition) des
volumes globulaire et plasmatique.

Ces volumes sont exprimés en fonction de valeurs théoriques,
établies selon le sexe, la taille, ainsi que poids et
surface corporelle réels et idéaux (13).

- Glycorégulation :

- Hyperglycémie provoquée (HGP) - insulínémies : l'épreuve est effectuée dans les conditions suivantes :

couché, à jeun, au repos, prise orale de 1 g de Glucose/kg de poids,

avec des prélèvements aux temps (0 avant la prise
(30', 60', 120' et 180' après la prise.

Les glycémies sont dosées au technicon,
et les insulínémies par méthode radioimmunologique.

* Les limites supérieures de l'HGP ont été définies comme suit :

Temps	Glycémie g/l
0	1,20
ou 30' 60'	"flèche" 1,80
120'	1,40
180'	1,20

L'HGP est dite "diabétique" en cas de 2 anomalies au moins.

On a défini en outre, un type "intermédiaire" d'HGP :

en cas de (flèche glycémique de 1,60 à 1,80 g/l
(glycémie à 120' : " 1,20 à 1,40 "

Le diabète franc correspond à une glycémie à jeun supérieure à 1,30 g/l en permanence.

* Valeurs normales (au cours de l'HGP) de l'Insulínémie :

Temps	Insulínémie U/ml
0	10 (+ 5) - 5)
30'	67 (+ 35) - 35)
60'	52 (+ 37) - 37)
120'	40 (+ 30) - 30)
180'	11 (+ 5) - 5)

Valeurs anormales s'écartant de $\pm 2 \sigma$ (écarts types)

B - Paramètres endocriniens

1°- L'hormone de croissance est dosée par méthode radioimmunologique

Les prélèvements sont effectués aux temps 0 et 60' de l'HGP.

Les valeurs normales sont : de 0 à 5 ng par ml au temps 0
0 à 2,5 " " " 60'

2°- La fonction thyroïdienne est appréciée sur :

- le réflexogramme achilléen (normal entre 260 et 380 ms)

- le dosage de l'iode hormonal (normal de 3 à 6 γ par 100 ml)

- le test de Hamolsky (reflet du taux d'hormone endogène circulante selon l'adsorption sur résines d'une quantité connue de l. triiodothyronine marquée à ^{131}I)
(euthyroidie : de 0,94 à 1,02)

3°- La fonction corticotrope est appréciée sur :

- l'épreuve de l'eau : absorption de 15 ml d'eau/kg de poids
étude de la diurèse et des densités urinaires et plasmatiques :
au cours des 3 heures suivantes 70 à 80% de l'eau doit être éliminée.

- le dosage urinaire de 24 h des 17OH stéroïdes (Porter-Silber) :
normal de 4 à 6 mg/24 h.

et des 17 céstostéroïdes :

normal de 8 à 12mg/24 h chez la femme

14 à 18 " " l'homme

- le test dynamique sous métopirone* (prise orale de 4,5 g de SU 48-85
dosage des stéroïdes (Porter-Silber) sur les urines recueillies la
veille, le jour et le lendemain de la prise)
le test est positif pour une élévation de plus de 200% des 17OH par 24 h

- le dosage du cortisol plasmatique :
normal 15 γ par 100 ml à 8 h du matin
8 " " à 20 h

4°- La fonction gonadotrope :

- est appréciée cliniquement par l'étude du cycle menstruel chez la femme
beaucoup plus difficilement chez l'homme : impuissance, diminution
de la libido

- et biologiquement par le dosage des gonadostimulines urinaires
(taux normal : de 3 à 25 US (unités souris) par 24 h chez l'adulte)

5°- La fonction post-hypophysaire/^{est} vérifiée par la mesure de la diurèse
quotidienne, des volumes d'eau ingérée, de la densité urinaire (éven-
tuellement).

Au cours de notre étude, nous n'avons pas eu à explorer de manière
plus approfondie la fonction antidiurétique.

III - R E S U L T A T S

1°- EFFETS de l'HYPOPHYSECTOMIE sur l'HORMONE de CROISSANCE -

- Avant traitement : tous les patients étudiés ont un taux de STH élevée, en permanence, non suppressible par le glucose.
Les taux (à 60' après glucose) s'échelonnent de 6 ng à plus de 200 ng/ml.
- Après traitement : nous avons classé les patients selon trois groupes en fonction du taux de STH :

I - STH normale	< 2,5 ng/ml	) à 60'
II - STH intermédiaire	de 2,5 à 10 ng/ml	
III - STH élevée	> 10 ng/ml	

Nous avons tenu compte, en général du taux de STH atteint au troisième mois après l'intervention. Nous avons cependant vérifié chez la plupart des sujets, la concordance des valeurs du troisième mois et du premier mois. Au cours de l'évolution spontanée, certaines valeurs intermédiaires se sont abaissées vers la normale; nous avons choisi alors la valeur minimum.

Les résultats obtenus chez nos 25 malades sont les suivants :

- 10 réussites (I)
- 6 résultats intermédiaires (II)
- 9 échecs (III)

- Effets observés en fonction du type de l'intervention : L'hypophysectomie a été réalisée par voie basse, transphénoïdale, dans tous les cas, mais selon des techniques différentes que nous avons schématiquement classées comme suit :

- * Exérèse complète
 - sous microscope
 - avant microscope

- * Exérèse partielle
 - "adénomectomie" volontairement sélective laissant du tissu macroscopiquement sain
 - difficultés ou impossibilités techniques (hémorragie, dure-mère infiltrée)

Des résultats observés (cf tableau III) il ressort que toutes les réussites sont imputables à une exérèse complète et tous les échecs à une exérèse partielle, en particulier 4 échecs après 5 "adénomectomies".

TAUX de STH après HYPOPHYSECTOMIE

TYPE d'EXERSE	N	NORMALISES	INTERMEDIAIRES	ECHecs	
P A R T I E L L E	"ADENOMECTOMIE"	5	0	1	4
	DIFFICULTES TECHNIQUES	7	0	2	5
	TOTAL	12	0	3	9
C O M P L E T E	SOUS MICROSCOPE	5	3	2	0
	AVANT MICROSCOPE	8	7	1	0
	TOTAL	13	10	3	0
RESULTAT GLOBAL	25	10	6	9	

N = nombre de patients

2°- EFFETS de l'HYPOPHYSECTOMIE sur les FONCTIONS ENDOCRINES -

- Avant traitement : nous avons constaté la rareté des déficits endocriniens chez nos Acromégales :

- aucun déficit posthypophysaire
- une seule insuffisance thyroïdienne
- un déficit surrénalien biologique (limite) diagnostiqué seulement lors du bilan systématique (dissociation des tests sous métopirone et lysine-vasopressine)
- déficits gonadiques plus fréquents :
 - un déficit clinique et biologique chez une femme
 - pour les hommes deux déficits à la fois cliniques et biologiques (gonadotrophines urinaires indétectables dans deux cas, deux déficits cliniques)
mais on a pu sous-estimer la fréquence des déficits difficiles à apprécier chez l'homme.

- Après traitement : aucune insuffisance posthypophysaire n'a été observée : quelques syndromes polyuro-polydipsiques se sont manifestés dans les suites immédiates de l'intervention mais ils ont tous régressé en quelques semaines ou mois.

Les déficits survenus ont été reportés sur le tableau (IV) selon le type d'exérèse subie :

- après exérèse partielle, ils sont rares cependant une insuffisance thyroïdienne et une insuffisance surrénale sont apparues après "adénomectomie"
- après exérèse totale, sous microscope des insuffisances surrénales sont apparues dans tous les cas, le plus souvent associées à des déficits thyroïdiens et gonadiques

Par contre, après exérèse totale (avant microscope) aucun déficit n'est survenu malgré la normalisation de la STH.

DEFICITS HORMONAUX SURVENUS APRES HYPOPHYSECTOMIE

TYPE d'EXERESE	N	ADH	ACTH	TSH	TSH LH
PARTIELLE	5	0	1	1	0
DIFFICULTES TECHNIQUES	7	0	1	1	1
TOTAL	12	0	2	2	1
COMPLÈTE	5	0	5	2	3
AVANT MICROSCOPE	8	0	0	0	0
TOTAL	13	0	5	2	3

N = nombre de patients
 ADH = hormone antidiurétique
 ACTH = " corticotrope
 TSH = " thyroïdrotrope
 FSH = " folliculo-stimulante
 LH = " lutéinisante

3°- RESULTATS sur les PARAMETRES METABOLIQUES -

1) sur la calciurie

- Avant traitement : tous les patients (sauf un) ont une calciurie
 $\begin{matrix} > 200 \text{ mg/24 h} & \text{(dont 75\% } > 300 \text{ mg/24h} \\ & \text{et 40\% } > 400 \text{ mg/24h)} \end{matrix}$
- Après traitement : les résultats ont été rapportés en fonction du taux de STH atteint (cf tableau V).
 La moyenne des calciuries après échec n'est pas significativement différente de celle avant traitement, et la calciurie reste $> 300 \text{ mg/24h}$ dans 3 cas sur 8.
 Par contre, une seule calciurie sur 16 reste $> 300 \text{ mg/24h}$ lors de la normalisation de la STH, la moyenne s'étant significativement abaissée par rapport aux sujets non traités, tout comme après échec.

2) sur les paramètres volumiques (cf tableaux VI, VII, VIII)

- Avant traitement :
 - l'élévation volumique moyenne des volumes plasmatique et sanguin total est respectivement de 35 et 28%,
 11 volumes "plasmatique et sanguin total" sur 19 dépassent de plus de 20% la valeur théorique.
 - l'élévation moyenne des liquides extra-cellulaires est de 56% environ et 11 volumes sur 12 dépassent de plus de 20% la valeur théorique.
- Après traitement :

L'élévation volumique moyenne, après échec, n'est pas significativement différente de celle avant traitement; et le nombre de volumes dépassant de plus de 20% la valeur théorique reste élevé (6 et 7 fois sur 9 pour le volume plasmatique et sanguin total respectivement).

L'élévation volumique moyenne est significativement abaissée chez les sujets normalisés, ceux-ci ne conservant un volume de plus de 20% de la valeur théorique que dans un cas sur 13 uniquement pour le volume sanguin total, tous les volumes plasmatiques étant élevés de moins de 20%, voire normaux.

Les liquides extra-cellulaires sont à part : ils restent élevés de plus de 20% chez 6 sujets normalisés sur 12, et leur élévation moyenne reste élevée aussi bien après normalisation qu'après échec, sans différence significative avec les sujets non traités.

ETUDE DE LA CALCIURIE AVANT ET APRES HYPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITES	ECHecs	INTERMEDIAIRES	NORMALISES
CALCIURIE MOYENNE (mg/24h)	363,6	275,4	211,5	183,9
(erreur standard moyenne)	(23,7)	(31,2)	(27,3)	(24,4)
N DOSAGES	20	8	12	16
n CALCIURIES > 300 mg/24h	15	3	3	1

N = Nombre de dosages pratiqués
n = nombre de calciuries supérieures à 300 mg/24h

TABIEAU VI

ETUDE DU VOLUME PLASMATIQUE AVANT ET APRES HYPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITES	ECHecs	INTERMEDIAIRES	NORMALISES
ELEVATION VOLUMIQUE MOYENNE (%)	35,5	47	31,7	25,3
(erreur standard moyenne)	(6,8)	(12)	(7,9)	(7,2)
N VOLUMES	19	9	10	13
n VOLUMES ELEVES DE PLUS DE 20%	11	6	3	0

N = Nombre de volumes pratiqués
n = " " élevés de plus de 20% du volume théorique

TABLEAU VII

ETUDE DU VOLUME SANGUIN TOTAL AVANT ET APRES HYPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITEES	ECHecs	INTERMEDIAIRES	NORMALISEES
ELEVATION VOLUMIQUE MOYENNE (%)	28,4	38,7	29,1	18,9
(erreur standard moyenne)	(6)	(10,1)	(5,7)	(6,9)
N VOLUMES	19	9	10	13
n VOLUMES ELEVES DE PLUS DE 20%	11	7	4	1
N = Nombre de volumes pratiqués n = " " élevés de plus de 20% du volume théorique				

TABLEAU VIII

ETUDE DE L'ESPACE BRONCHIQUE AVANT ET APRES HYPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITES	ECHecs	INTERMEDIAIRES	NORMALISEES
ELEVATION VOLUMIQUE MOYENNE (%)	55,7	57,4	38,3	60
(erreur standard moyenne)	(10,2)	(13,7)	(7,1)	(27,6)
N VOLUMES	12	9	10	12
n VOLUMES ELEVES DE PLUS DE 20%	11	7	10	6

N = Nombre de volumes pratiqués
 n = " " élevés de plus de 20% du volume théorique

3) sur la glycorégulation (cf tableaux IX, X)

- Avant traitement :

Des anomalies glucidiques ont été retrouvées avec une grande fréquence (19 fois sur 24) le plus souvent il s'agit d'hyperglycémies "intermédiaires" chez 12 sujets, plus rarement d'hyperglycémies diabétiques chez 4 sujets, pour 3 diabètes francs.

Les anomalies insulinémiques sont encore plus fréquentes (14 fois sur 18) celles-ci se répartissent selon 3 types :

- hyperinsulinisme global (retrouvé chez 6 sujets)
- une anomalie tardive (pic insulinémique retardé et prolongé)
retrouvée chez 5 sujets
- une anomalie précoce plus rare, chez 3 sujets

- Après traitement :

après échec, la répartition et la fréquence des anomalies glucidiques sont similaires à celles avant traitement, tandis que les sujets normalisés ne présentent que peu d'anomalies (2 fois sur 9) : dans ces 2 cas il s'agit d'HGP diabétiques. (aucun diabète franc n'a été retrouvé).

Tous les sujets, après échec présentent des anomalies insulinémiques, avec une fréquence encore supérieure aux non traités; mais aucun d'eux ne présente d'hyperinsulinisme global.

En cas de normalisation de la STH, les anomalies insulinémiques sont plus rarement retrouvées (4 fois sur 10) il s'agit toujours d'anomalies tardives.

ANOMALIES GLYCEMIQUES AVANT ET APRES HIPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITES	ECHecs	INTERMEDIAIRES	NORMALISES
N	24	6	5	9
TOTAL DES ANOMALIES	19	5	1	2
DIABETE FRANC	3	2	0	0
HGP DIABETIQUE	4	1	0	2
HGP INTERMEDIAIRE	12	2	1	0

N = Nombre de patients explorés

ANOMALIES INSULINEMIQUES AVANT ET APRES HYPOPHYSECTOMIE

	NON TRAITES	ECHECS	INTERMEDIAIRES	NORMALISES
N	18	5	5	10
TOTAL DES ANOMALIES	14	5	4	4
HYPERINSULINISME GLOBAL	6	0	0	0
ANOMALIE TARDIVE	5	4	3	4
ANOMALIE PRECOCE	3	1	1	0

N = Nombre de patients explorés

IV - DISCUSSION

1°- Nous discuterons d'abord le type d'intervention à adopter d'après :

- * l'efficacité (c'est-à-dire les résultats sur les taux de STH), et
- * le retentissement endocrinien

L'efficacité de l'hypophysectomie a été confirmée dans notre groupe de patients, par la normalisation de la STH dans 40% des cas et l'abaissement à des taux intermédiaires dans 24% des cas.

Toutes les normalisations surviennent après une exérèse complète, méthode qui n'est suivie d'aucun échec.

Les exérèses partielles sont suivies de 75% d'échecs (représentant la totalité des échecs observés dans notre série).

Dans notre expérience, seule l'ablation hypophysaire large arrive à normaliser la STH, montrant que l'hyperplasie des cellules somatotropes anté-hypophysaires n'était pas seulement focale.

Ceci renforce la conception physiopathogénique actuelle de l'acromégalie que l'on considère comme secondaire à une hypersécrétion de G.R.F. ("realising-factor" de la STH) (3).

Devant l'hypothèse d'une atteinte diffuse des cellules somatotropes simultanée ou non, il est logique de proposer une exérèse hypophysaire large.

Mais à quoi limiter l'exérèse? car l'hypophysectomie, si elle est vraiment complète entraîne une insuffisance anté-hypophysaire, ce qu'illustrent nos résultats après hypophysectomie totale sous microscope.

L'indication d'exérèse totale devrait donc être réservée à des cas particuliers immédiatement menaçants tels que tumeur expansive, diabète grave, insuffisance cardiaque, rhumatisme invalidant, et à éviter chez les sujets en période d'activité génitale, et sans enfant.

Dans les autres cas, il faut obtenir une exérèse complète du tissu pathologique et d'une partie du tissu macroscopiquement sain. Ceci est parfois impossible techniquement, et, dans les cas réalisables, se pose le problème de la quantité de tissu à laisser en place.

L'attitude pratique consisterait à laisser le plus de tissu macroscopiquement sain chez le sujet jeune, présentant peu de retentissement métabolique et viscéral, d'autant que nous avons pu obtenir des exérèses suffisantes pour tarir la sécrétion somatotrope sans entraîner de déficit endocrinien. (Dans 7 cas sur 8, il y a eu normalisation de la STH sans aucun déficit endocrinien après hypophysectomie "de visu").

La réduction importante et rapide du taux de STH a cliniquement un effet heureux. Elle peut d'autre part, lorsque l'abaissement est insuffisant, permettre d'attendre l'effet de la radiothérapie complémentaire éventuelle.

Au cours de notre étude, nous n'avons pas observé la persistance de taux élevés de STH malgré la survenue de panhypopituitarisme, qui aurait pu suggérer la présence de cellules somatotropes ectopiques.

Une telle éventualité expose la chirurgie à des échecs : tout autant que les autres techniques thérapeutiques actuelles.

- 2°- La deuxième partie de notre étude concerne l'obtention de critères objectifs d'efficacité du traitement. Nous avons choisi de principe, la STH plasmatique, en nous efforçant de vérifier la validité de ce choix sur des paramètres métaboliques : le but du traitement étant de normaliser tous les critères, a priori normalisables.

1) l'hypercalciurie simple à pratiquer a été un paramètre fidèle en tant que signe d'hypersécrétion somatotrope : retrouvé habituellement chez les sujets non traités, et aussi après échec, et à l'inverse, redevenant normal lors de la normalisation de la STH.

2) l'inflation des volumes extra-cellulaire et intra-vasculaires a été un critère utile, Fréquemment présente chez les malades non traités, elle est inchangée après traitement en cas d'échec.

Lors de la normalisation de la STH, les volumes plasmatique et sanguin total sont abaissés dans les limites de la normale, par contre, l'inflation moyenne des liquides extra-cellulaires (espace Brome) persiste.

Le Brome, diffusant en grande partie au niveau des os et des parties molles, la régression de l'espace Brome est probablement parallèle à celle de la dysmorphie, très lente, le plus souvent partielle, et variable évidemment selon les sujets.

Aussi, alors que l'inflation des volumes plasmatique et sanguin total représente un bon critère métabolique d'hypersécrétion de STH, l'étude de l'espace Brome est moins généralement utilisable.

3) troubles de la glycorégulation

a) avant traitement : nous avons remarqué la fréquence très élevée des anomalies glycémiques et insulinémiques.

Le type des troubles insulinémiques n'est pas univoque : un tiers des malades présentant un hyperinsulinisme global caractéristique d'une hyper-sécrétion de STH, les autres malades présentant le plus souvent un retard. sécrétoire insulinémique tel qu'il est décrit dans les diabètes latents. Ceci pose le problème d'une décompensation insulino-génique due à la durée de l'acromégalie (diabète acquis), ou d'un diabète potentiel préexistant, (où l'HGP peut être normale, avec une insuline de type "Diabète"), secondai- rement irréversible.

b) après traitement : la fréquence des anomalies en cas d'échec, est aussi élevée qu'avant traitement.
Au cours de la normalisation de la STH, il y a une nette régression des anomalies, surtout glycémiques, mais 40% des insulinémies restent anormales.
L'amélioration porterait donc sur l'effet périphérique antagoniste à l'action de l'insuline.
Mais dans un certain nombre de cas, l'insulino sécrétion est devenue indépendante de la régulation somatotrope, qu'il s'agisse d'un diabète préexistant, ou non, à l'acromégalie.
Aussi la fréquence avec laquelle persistent les anomalies (insulinémiques surtout) après normalisation de la STH en limite l'intérêt pratique, qui est plus grand dans notre expérience, pour la glycémie.

Au total : les paramètres métaboliques les plus fiables, sont l'hypercalciurie et l'inflation des volumes plasmatique et sanguin dont nous avons établi la corrélation avec la STH plasmatique.

Les autres paramètres sont utiles, à condition de redevenir normaux, mais leur persistance ne peut signer l'hypersécrétion somatotrope résiduelle.

3°- Etude des sujets présentant un taux intermédiaire de STH plasmatique après traitement.

Nous avons réalisé une étude comparée des paramètres métaboliques d'hyper-sécrétion somatotrope entre les sujets dont le taux de STH est intermédiaire et les sujets normalisés.

Si nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence "significative" entre les deux groupes, nous avons noté que, chez les sujets à taux intermédiaire, les moyennes globales
-tant des calciuries que des volumes étaient plus élevées,
et les anomalies
calciques, volumiques et glyco-insulinémiques, plus fréquentes.

Ce groupe "intermédiaire" représente un groupe hétérogène, défini hormonalement, et arbitrairement : certains sujets conservant un retentissement métabolique de leur affection, d'autres ayant retrouvé un comportement métabolique normal sans normaliser leur sécrétion hormonale. Ce dernier point suggère que le retentissement métabolique, et peut-être viscéral, de l'affection, puisse disparaître à partir d'un seuil de concentration hormonale supérieure aux normes habituelles.

En résumé, notre étude montre que le taux de STH représente un critère satisfaisant pour juger de l'effet du traitement à court terme, dans deux situations :

- le traitement est jugé pleinement efficace en cas de normalisation de la sécrétion de STH
- par contre, il s'agit d'un échec, si les taux de STH restent élevés.

Si le traitement n'a entraîné qu'un simple abaissement du taux de STH, dans une zone intermédiaire, il ne sera jugé suffisant qu'à condition qu'il n'y ait plus de retentissement métabolique, du moins en ce qui concernent calciurie et volumes sanguins.

4°- Indications thérapeutiques complémentaires : avenir des Acromégales traités

- En cas d'échec, il est logique d'envisager une radiothérapie externe, systématique, pour détruire les ilots cellulaires restant.

Parmi les patients du "groupe des échecs", suivis après radiothérapie (avec un recul de 2 ans), nous n'avons constaté qu'un abaissement des taux de STH sans normalisation.

- Parmi les sujets normalisés après hypophysectomie (rapidement pour la plupart), nous n'avons pas jusqu'alors observé de récurrence au cours de leur évolution spontanée (plus de 3 ans après l'intervention, pour certains). Ces sujets doivent cependant être surveillés régulièrement.

- Deux éventualités sont possibles en ce qui concerne les sujets à taux de STH intermédiaire :

- * des anomalies métaboliques, viscérales persistant, une radiothérapie est alors indiquée systématiquement pour compléter le résultat obtenu.

- * s'il ne persiste pas de retentissement métabolique, l'attitude est fonction des possibilités de surveillance :

- si celle-ci est impossible, mieux vaut-il pratiquer une radiothérapie d'emblée.
- dans les autres cas, l'on se bornera à suivre régulièrement les patients (par des dosages de STH plasmatique), quitte à décider secondairement d'une radiothérapie, devant la réapparition d'anomalies dépistées lors du bilan métabolique pratiqué en cas d'élévation du taux de STH.

V - C O N C L U S I O N

L'hypophysectomie transphénoïdale permet de mettre rapidement un terme à l'évolution de l'acromégalie et elle doit être complète pour la "guérir" selon les critères que nous avons déterminés.

Les critères à obtenir sont :

- Hormonal : ramener la sécrétion somatotrope à la normale ou au voisinage
- Métaboliques : ramener à la normale les paramètres dont nous avons établi la corrélation avec la STH (l'hypercalciurie et les volumes plasmatique et sanguin total étant les plus utiles)

Notre décision thérapeutique sera nuancée en fonction de l'âge du malade et du retentissement de sa maladie : réservant l'exérèse complète aux cas graves, préservant le plus possible de tissu sain aux sujets jeunes, et sans enfants, pour essayer d'éviter la survenue d'insuffisance hypophysaire (notamment gonadique).

La radiothérapie externe apportera le complément nécessaire aux hypophysectomies insuffisantes : systématiquement en cas d'échec, ou décidée secondairement chez les sujets intermédiaires s'aggravant.

Les résultats dépendent bien sûr de la rapidité avec laquelle le diagnostic est posé et le traitement entrepris.

Plus le traitement sera précoce, meilleurs seront les résultats : ceux que nous avons obtenus permettent même d'espérer une disparition des stigmates dysmorphiques de la maladie.

Si les problèmes que pose l'acromégalie ne sont pas encore résolus de manière idéale, l'hypophysectomie transphénoïdale, éventuellement complétée de radiothérapie, offre actuellement un réel progrès dans le traitement de cette maladie.



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - G. STRAUCH, E. MODIGLIANI et H. BRICAIRE
L'hypersécrétion somatotrope permanente et non suppressible de l'acromégalie.
Presse Médicale 1970, 78 - 167
- 2 - G. STRAUCH
L'apport des dosages de l'hormone somatotrope dans la thérapeutique et la surveillance des acromégales.
Vie Médicale 1970, 12, 4 - 1811
- 3 - H. BRICAIRE et G. STRAUCH
L'acromégalie est une maladie toujours évolutive. Est-elle une maladie grave ?
Presse Médicale 1970, 78, 159
- 4 - BISHOP, P.M.F. et BRIGGS, J.H.
Symposia : Anterior pituitary gland.
Lancet 1958, 1, 735
- 5 - LAWRENCE A.M., KIRSTEINS L.
Progestins in the medical management of active acromegaly
J. Clin. Endocr. 1970, 30, 646
- 6 - LAZARUS L., BLEASEL K.F., CONELLY T.J., et YOUNG J.D.
Serum growth hormone in acromegaly. Effect of cryogenic pituitary destruction.
Lancet, 1966, 2, 90.
- 7 - GARCIA J.F., LINFOOT J.A., MANOUGIAN E, BORN J.L. et LAWRENCE J.H.
Plasma growth hormone in normal individuals and acromegalic patients
J. Clin Endocr. 1967, 27, 1895
- 8 - BONIS A., TALAIRACH J., SZIKLA G., COVELLO L.
Résultats de la radiothérapie interstitielle (Au 198 Ir 192) dans
30 cas d'acromégalie.
Presse Médicale 1965, 73, 9 : 473 - 77

- 9 - H. BRICAIRE, G. STRAUCH
Traitement actuel de l'acromégalie.
Journées de Bichat 1971.
- 10 - H. BRICAIRE, G. STRAUCH, et M. MONCUI
Les troubles du métabolisme phospho-calcique au cours de l'acromégalie.
"Rein et Foie" Maladie de la nutrition, 1970, 13, 204.
- 11 - FALKHEDEN T., et SJOGREN B.,
Extra cellular fluid volume and renal function in pituitary insufficiency
and Acromegaly.
Acta Endoc. 1964, 46, 80.
- 12 - LUFT R., CERASI E., et HAMBERGER C.A.
Studies on pathogenesis of diabetes in Acromegaly
Acta Endoc. 1967, 56, 593.
- 13 - CAZAL P.
La masse sanguine et sa pathologie.
Masson Cie, Paris, 1955, p.35

UNIVERSITE DE PARIS V -
RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNE 1971

THESE pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
par

N°

VU
PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
L'ACADEMIE DE PARIS

Fabienne THERAIN née le 4 OCTOBRE 1947
à PARIS 14e (SEINE)

ETUDE DES EFFETS

METABOLIQUES & ENDOCRINIENS

DE L'HYPOPHYSECTOMIE TRANSPHENOIDALE

CHEZ 25 ACROMEGALES

ETABLISSEMENT DE CRITERES OBJECTIFS

DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

PRESIDENT : H. BRICAIRE, Professeur

le Doyen
Lutme



